

SUVREMENO LIJEČENJE REUMATSKIH BOLESTI U DJECE

LANA TAMBIĆ BUKOVAC, AVDO PROHIĆ*

Reumatske bolesti u dječjoj dobi nisu tako rijetke, kako se to ranije pretpostavljalo i obuhvaćaju najmanje 110 bolesti muskuloskeletalnog sustava. Zadnjih desetak godina sve je više novih spoznaja o patogenezi ovih bolesti, što je rezultiralo mnogim promjenama i napretkom u njihovom liječenju. U ovom smo radu nastojali dati pregled najnovijih terapijskih mogućnosti u dječjoj reumatologiji.

Deskriptori: REUMATSKE BOLESTI U DJECE; LIJEČENJE

UVOD

Reumatske bolesti su kronične multisistemske bolesti, a klinički se manifestiraju akutnom ili kroničnom upalom tkiva muskuloskeletnog sustava, krvnih žila i kože. Homo sapiens obolijeva od reumatizma već tisućama godina. Znaci kroničnog artritisa zamijećeni su još na kralježnici staroegipatskih mumija oko 8000 godina prije nove ere (1). Međutim, reumatoidni artritis se smatra ipak suvremenijom bolešću, barem u Europi, gdje je prvi puta opisan u 19. stoljeću, iako je među starosjediocima Sjeverne Amerike vjerojatno postojao i ranije (2). Isto tako spoznaje o reumatskim bolestima u djece datiraju iz 19. stoljeća (3).

Etiologija ovih bolesti ostaje i dalje nepoznata, iako je u zadnje vrijeme postignut veliki napredak u razumijevanju njihove patogeneze. S tim u vezi razvijaju se i kriteriji za klasifikaciju reumatskih bolesti u djece, koje obuhvaćaju sada već preko 110 entiteta. Nomenklatura ovih bolesti također nije usklađena, pa postoje razlike u nazivima za istu bolest između Američkog reumatološkog druš-

tva (ARA) i Europske lige za borbu protiv reumatizma (EULAR).

Kako napreduju istraživanja patogeneze reumatskih bolesti, tako se javljaju i bitni pomaci u njihovom liječenju, osobito zadnjih 10-15 godina. Cilj takvog liječenja više nije samo suzbijanje boli, već zaustavljanje i liječenje autoimune upale, čime se sprječava nastanak ireverzibilnih promjena ciljnih tkiva i trajne invalidnosti. Uz medikamentoznu terapiju, svakako je bitno održavanje funkcionalnog statusa lokomotornog sustava što se postiže redovitom fizikalnom terapijom.

U prvoj polovini 20. stoljeća gotovo svi tradicionalni temeljni lijekovi za reumatske bolesti slučajno su otkriće. Izuzetak su sulfasalazin, koji je ciljano sintetiziran za liječenje reumatoidnog artritisa, i auranofin kao modifikacija parenteralnih pripravaka soli zlata (4). Skoro pola stoljeća paleta antireumatika nije se bitno mijenjala. Tek devedesetih godina 20. stoljeća počinje novo razdoblje u terapiji reumatskih bolesti uvođenjem novih preparata s ciljanim djelovanjem na određene sekvence autoimunog upalnog procesa.

Farmakološki preparati koji se koriste u dječjoj reumatologiji mogu se grupirati u 5 kategorija (5):

- nesteroidni protuupalni lijekovi - NSAIDs (nonsteroidal antiinflammatory drugs);

- kortikosteroidi;
- bolest-modificirajući antireumatski lijekovi - DMARDs (disease-modifying antirheumatic drugs) ili sporodjelujući antireumatski lijekovi - SAARDs (slow-acting antirheumatic drugs);
- citotoksični ili imunosupresivni lijekovi;
- biološki imunomodulatori.

NESTEROIDNI PROTUUPALNI LIJEKOVI (NSAIDs)

Ova skupina lijekova dio je gotovo svake terapijske kombinacije u dječjoj reumatologiji. To su ujedno i lijekovi kojima uvijek započinjemo liječenje djeteta s reumatskom bolešću. Glavni protuupalni učinak ovih lijekova bazira se na inhibiciji metabolizma arahidonske kiseline u prostanglandine, prostacikline i tromboksan (6).

Tradicionalni NSAIDs svoje su djelovanje temeljili na inhibiciji enzima ciklooksigenaze-1 (COX-1), koji osim svoje uloge u metabolizmu arahidonske kiseline ima i važne fiziološke učinke, kao što je gastrička citoprotekcija, agregacija trombocita, vaskularna homeostaza i održavanje protoka krvi kroz bubrege.

Devedesetih godina prošlog stoljeća otkriven je enzim ciklooksigenaza-2 (COX-2) (7). Tada se otkrilo da je COX-

* Klinički bolnički centar Zagreb
Klinika za pedijatriju

Adresa za dopisivanje:
Prim. mr. sc. Lana Tambić Bukovac
Klinički bolnički centar Zagreb
Klinika za pedijatriju
Reumatološko-kardiološki odjel
10000 Zagreb, Šalata 4
E-mail: lanabukovac@hi.hinet.hr

1 medijator uglavnom fiziološke, a COX-2 patološke produkcije prostaglandina. Protuupalni učinak NSAIDs rezultat je inhibicije COX-2, a nuspojave inhibicije COX-2 enzima. Međutim, novija istraživanja su pokazala da to ipak nije tako jednostavno. Naime, danas se zna da i COX-2 ima fiziološke funkcije u pojedinim tkivima, kao što su ovarij, uterus, mozak, bubreg, hrskavica i kost (8).

Nesteroidni antireumatici inhibiraju obje izoforme ciklooksigenaze-COX-1, što rezultira neželjenim nuspojavama, kao što je gastrointestinalna toksičnost, te COX-2, što dovodi do željenog protuupalnog efekta. Najmanje neželjenih učinaka među NSAIDs ima ibuprofen, zbog čega se preferira njegova primjena u dječjoj dobi. Nakon ibuprofena po podnošljivosti slijede naproxen, diclofenac-natrij, tolmetin, piroxicam, dok su najtoksičniji indometacin i acetilsalicilna kiselina (5).

Nova generacija NSAIDs su specifični inhibitori COX-2. Na tržištu se nalaze celecoxib i rofecoxib. Protuupalni i analgetski učinak im je podjednak kao u standardnih NSAIDs, no izostaje antiagregacijski učinak na trombocite i značajno manje gastrointestinalnih nuspojava (9). U Tablici 1. dana je strukturna klasifikacija NSAIDs s naznačenim dozama onih koji se najčešće koriste u djece.

KORTIKOSTEROIDI

Kortikosteroidi i dalje ostaju najmoćniji protuupalni lijekovi u reumatologiji sa spektakularnim kratkotrajnim učincima, ali i s dobro poznatim neizbježnim nuspojavama kod dugotrajne primjene. Najčešće se koriste kao tzv. "vezna" terapija u intervalu dok se ne manifestira učinak sporodjelujućih antireumatskih lijekova.

Glukokortikoidi imaju i protuupalno i imunosupresivno djelovanje. Ovi učinci rezultat su inhibicije specifičnih funkcija leukocita, osobito produkcije proupalnih citokina kao što su TNF- α , IL-1 i IL-2 (10).

Pri donošenju odluke o uvođenju sistemske terapije kortikosteroidima, treba dobro razmotriti sve rizike takvog liječenja, pri čemu se prvenstveno misli na brojne nuspojave (hipertenzija, vasku-

Tablica 1.

Strukturna klasifikacija nesteroidnih antireumatika (NSAIDs) i doze koje se primjenjuju u djece

Table 1

Classification and doses of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

Skupina	Lijek	Doza
I. Derivati salicilne kiseline	Acetilsalicilna kiselina- Aspirin	80-100 mg/kg/d (<25 kg) 2500 mg/m ² /d (>25 kg) podijeljeno u 3-4 doze
II. Derivati octene kiseline		
1. derivati indola	Indometacin Tolmetin Sulindac	1,5-3,0 mg/kg/d u 3 doze 20-30 mg/kg/7d u 3-4 doze 4-6 mg/kg/d u 2 doze
2. derivati feniloctene kiseline	Diclofenac-Na	2-3 mg/kg/d u 3 doze
3. derivati piranokarboksilne kis.	Etodolac	
III. Derivati propionske kiseline	Ibuprofen Naproxen Fenoprofen Ketoprofen Flurbiprofen Oxiprozin	30-40 mg/kg/d u 3-4 doze 10-20 mg/kg/d u 2 doze 35 mg/kg/d u 4 doze 2-4 mg/kg/d u 3-4 doze
IV. Derivati fenamične kiseline	Mefenamična kiselina Meklofenamična kiselina	
V. derivati enolne kiseline		
1. Oksikami	Piroxicam Meloxicam	0,2-0,3 mg/kg/d u 1-2 doze
2. Pirazoloni	Phenylbutazone	
VI. Koksibi - selektivni COX-2 inhibitori	Celecoxib Rofecoxib	100-200 mg/d u 2 doze 12,5-25 mg/d u 1 dozi

larna nekroza, toksičnost, intolerancija glukoze, zaustavljanje rasta, osteoporoza, katarakta, glaukom, pseudotumor cerebri, psihoza, edemi, debljina sa strijama, hirsutizam, akne). Zbog toga su ovi lijekovi rezervirani prvenstveno za teške akutne faze sistemskih bolesti zivnog tkiva, kao što su sistemski eritemski lupus (SLE), juvenilni dermatomiozitis (JDM), vaskulitis, sistemski oblik juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA) te teže artikularne forme JIA u fazi uvođenja bolest-modificirajućih lijekova (5, 10).

Visoke, tzv. "puls" doze kortikosteroida (10-15 mg/kg TT metilprednisolonea) daju se bolesnicima kod kojih treba postići brzi protuupalni efekt uz minimalnu toksičnost koja prati dugotrajnu kontinuiranu terapiju umjerenom visokim dozama steroida. Brz klinički odgovor s poboljšanim kliničkim i laboratorijskim parametrima bolesti, nažalost ne traje dugo, uglavnom oko 3 tjedna (11, 12).

Intraartikularna primjena steroida ima velike prednosti pred sistemskom terapijom steroidima, jer je vrlo efikasna

u liječenju raznih vrsta artritisa u djece, uz minimalne nuspojave. Prvenstveno se koristi u liječenju djece s oligoartikularnim oblikom JIA, koja nisu dala adekvatan odgovor na terapiju NSAIDs, te kod poliartikularnog oblika JIA kao privremena mjera, dok se čeka da prodjeluju bolest-modificirajućih lijekova (13, 14). Najčešće se koriste: triamcinolon i depo preparat metilprednizolona. Djeca s tjelesnom masom do 20 kg mogu dobiti do 20 mg u velike zglobove, 5-10 mg u manje zglobove, a djeca iznad 20 kg tjelesne mase dvostruko više. Razmak između dviju intraartikularnih injekcija steroida ne bi smio biti manji od 6 tjedana, budući da se u protivnom povećava rizik nuspojava: kristalni sinovitis sličan gihtu, te atrofija kože i asimptomatske kalcifikacije na mjestu uboda, osobito iznad malih zglobova. Jatrogejni septički artritis može se izbjeći propisnom pripremom za punkciju zgloba. Sve su ove nuspojave tranzitorne i prolaze uglavnom bez posebne intervencije (15, 16). Neka djeca koja često primaju steroide intraartikularno kroz duži period (6 do 18 godina) mogu imati nespecifične

promjene zglobne hrskavice, što se može pratiti magnetskom rezonancom (17).

BOLEST - MODIFICIRAJUĆI ILI SPORODJELUJUĆI ANTIREUMATSKI LIJEKOVI (DMARDs ILI SAARDs)

Ova skupina antireumatskih lijekova nema brzi analgetski ili protupalni učinak, nego se njihov povoljni utjecaj na tijek bolesti može očekivati nakon više tjedana ili čak mjeseci nakon što se uvedu u terapiju. Predstavnici ove grupe lijekova su: antimalarici, sulfasalazin, soli zlata, d-penicillamin i methotrexate (kojeg neki ubrajaju i u citotoksične lijekove, budući da visoke doze imaju citotoksični učinak) (18-20).

Methotrexate je danas najčešće primjenjivan DMARD u terapiji JIA, dok su soli zlata i d-penicillamin potisnuti u drugi plan (21-23). Neki od DMARDs se koriste i u liječenju drugih reumatskih bolesti u djece - hydroxychloroquine kod SLE, rijetko JDM; sulfasalazin kod spondiloartropatija (5).

Methotrexate je analog folne kiseline koji, vežući se za enzim dihidrofolat-reduktazu (DHFR), blokira stvaranje reduciranih folata, važnih kofaktora u nizu staničnih enzimatskih reakcija. Kada se daje u visokim dozama (500-80000 mg/m²) u liječenju malignih bolesti, tada zaustavlja produkciju DNA ili RNA, što uzrokuje staničnu smrt - citotoksični učinak (24, 25). U manjim dozama, kakve se koriste u liječenju reumatskih bolesti (5-30 mg/m²/tjedan ili 0,3-1,0 mg/kg/tjedan) methotrexate djeluje protuupalno, a ne citotoksično, te se zbog toga niti ne ubraja u citotoksične lijekove (24, 25). Zbog velike varijabilnosti apsorpcije nakon peroralnog uzimanja lijeka u djece je djelotvornija parenteralna primjena, a kod oralne primjene apsorpcija je bolja kada se lijek daje natašte (26, 27). Iako je ozbiljna toksičnost methotrexatea vrlo rijetka, u literaturi se navodi prevalencija neželjenih nuspojava čak do 42%, no sve su nuspojave reverzibilne, a davanje folne kiseline ima povoljan učinak na većinu njih (28, 29).

Osim kod JIA, methotrexate se koristi i u liječenju drugih reumatskih bolesti u djece kao što su JDM, SLE, razni vaskulitisi, spondiloartropatije, sklero-

dermija sarkoidoza i idiopatski uveitis (24).

Antimalarici inhibiraju sintezu DNA i RNA, te proteina interakcijom s nukleinskim kiselinama, inhibiraju reakcije antigen-antitijelo, suprimiraju limfocitni odgovor na mitogene, djeluju kao antioksidansi, inhibiraju aktivnost fosfolipaze i inhibiraju neutrofilnu kemotaksiju i fagocitozu (30, 31). Hydroxychloroquine sulfat je najmanje toksičan antimalarik, te je uglavnom zamijenio chloroquine u terapiji reumatskih bolesti.

Uspješno se može kombinirati s ostalim DMARDs, a najčešće se koristi za liječenje rane faze JIA, u održavanju remisije kod SLE, te kod JDM, gdje je povoljan učinak registriran osobito kod jače izraženih kožnih promjena (32-34). Zbog toksične retinopatije dnevna doza antimalarika ne bi smjela prelaziti 5-10 mg/kg TT, maksimalno 400 mg.

Sulfasalazin je sulfonamid, analog 5-aminosalicilne kiseline. Ciljano je sintetiziran za liječenje reumatoidnog artritisa, budući da se smatralo da postoji mogućnost da u patogenezi ove bolesti značajnu ulogu ima infektivni uzročnik. Danas je lijek izbora u liječenju blage do umjerene upalne bolesti crijeva, spondiloartropatija, psorijatičnog artritisa i drugih reaktivnih artritisa, a u Europi zauzima značajno mjesto i u terapiji JIA (35).

Soli zlata se primjenjuju u liječenju reumatoidnog artritisa od dvadesetih godina prošlog stoljeća. U novije vrijeme ova terapija je zamijenjena methotrexateom i sulfasalazinom, osim možda kod RF-pozitivnih bolesnika (36).

D-penicillamine se danas rijetko koristi u liječenju JIA, no još uvijek nalazi primjenu u liječenju skleroderrije (37).

CITOTOKSIČNI LIJEKOVI

Citotoksični lijekovi sprečavaju djeljenje stanice i uzrokuju staničnu smrt. Najveći učinak imaju na stanice koje se brzo dijele, kao što su to stanice imunološkog sustava, osobito T-limfociti, pa djeluju i imunosupresivno. Koriste se u liječenju težih slučajeva reumatskih bolesti, kada su se drugi lijekovi pokazali neefikasima. Danas upotrebljavamo sljedeće citostatike: azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporine. "Puls" doze

cyclophosphamidea koriste se u liječenju težih oblika SLE, osobito lupus nephritisa, te nekih nekrotizirajućih i granulomatoznih vaskulitisa.

U ovu skupinu ubraja se i novi citotoksični lijek - leflunomid derivat izok-sazola i inhibitor sinteze pirimidina de novo (38). Djelotvornost mu je podjednaka kao u methotrexatea i sulfasalazina (39, 40). Primjenjuje se u liječenju reumatoidnog artritisa, dok se u terapiji reumatskih bolesti u djece još ne nalazi na pozitivnoj listi.

BIOLOŠKI LIJEKOVI

U biološku terapiju spadaju imunoglobulini za intravensku primjenu, koji se priređuju iz poola humane plazme. Koriste se visoke doze do 2 g/kg TT. Indikacije za njihovu primjenu su Kawasakijska bolest, te u kombinaciji s drugim lijekovima JDM, rijetko sistemski oblik JIA (41, 42).

Posljednjih godina prošlog stoljeća počela je nova terapija reumatskih bolesti otkrićem anticitokinskih pripravaka. Danas se na tržištu nalaze tri takva lijeka - *etanercept* (Enbrel), *infliximab* (Remicade) i *anakinra* (Kineret) (43).

TNF- α je ključni proupalni citokin, rani medijator kaskade upalnih zbivanja koji lokalizira upalu. Krajni efekt TNF- α na lokalnoj razini je aktivacija trombocita s okluzijom krvne žile i nekrozom njena opskrbnog područja, što rezultira lokalizacijom upale ili tumora. Djelovanje TNF- α ovisno je o dva različita receptora (p55 i p75) koji vežu TNF- α , a nalaze se na površini neutrofila, vaskularnih endotelnih stanica i fibroblasta. U solubilnom obliku ovi receptori otkriveni su u serumu i sinovijalnoj tekućini, gdje predstavljaju regulatorne fiziološke aktivnosti TNF- α .

Etanercept je rekombinantni solubilni receptor (p75) fuzijski protein klase IgG1 koji veže cirkulirajuće molekule TNF- α i limfotoksin (TNF- β), te inhibira njihovo djelovanje (43-45).

Infliximab je monoklonsko antitijelo klase IgG1 usmjereno protiv TNF- α , ali ne djeluje na TNF- β .

Anakinra je rekombinantni neglikolizirani oblik humanog IL-1 receptor antagonista (IL-1Ra) i blokira biološku

aktivnost IL-1, vežući se kompetitivno na IL-1Ra (43).

Etanercept se primjenjuje u obliku supkutanih injekcija 2 puta tjedno po 25 mg, a infliximab u obliku jednokratnih infuzija u dozi od 3-10 mg/kg koje se daju u 0. pa u 2. tjednu i onda svakih 4-8 tjedana. Anakinra se daje u jednokratnim dnevnim dozama od 100 mg supkutano.

Indikacije za primjenu ovih lijekova za sada su ograničene na reumatoidni artritis i JIA, spondiloartropatije, Crohnovu bolest, no s obzirom na visoku cijenu ovih preparata, rezervirani su samo za iznimne slučajeve, kod kojih nema odgovora na metotrexate ili druge DMARDs. Također treba naglasiti da po prekidu uzimanja ovih lijekova dolazi do relapsa bolesti, te se oni moraju uzimati doživotno.

Transplantacija koštane srži dolazi u obzir kao vid terapije reumatske bolesti samo onda, kada smo iscrpili sve ostale mogućnosti, budući da smrtnost kod tog zahvata još uvijek velika (15-35%), te da postoje visoki rizik razvitka graft versus host disease (GVHD). Autologna transplantacija koštane srži smanjuje smrtnost na 1-5% i praktički isključuje GVHD.

Plazmafereza je postupak tzv. "pročišćavanja" plazme bolesnika od autoantitijela, imunokompleksa, monoklonskih i poliklonskih bjelančevina, koji primjenjujemo kao privremenu mjeru u teškim slučajevima SLE, miješane bolesti vezivnog tkiva, vaskulitisa, sklerodermije, JIA i JDM.

Genska terapija reumatskih bolesti za sada je još uvijek u eksperimentalnoj fazi.

Sastavni dio svake terapije reumatskih bolesti uz lijekove mora biti i fizikalna terapija, radi održavanja funkcionalnog statusa lokomotornog sustava.

U slučaju ireverzibilnih promjena i invaliditeta treba na vrijeme poduzeti i operativno liječenje. Na tom polju je također postignut značajan napredak, tako da brojni bolesnici dobivaju mogućnost ponovno prohodati i obavljati uobičajene dnevne aktivnosti.

Važan dio tretmana reumatskih bolesnika je i edukacija obitelji, te pomoć psihologa i psihijatra da bi se lakše nosi-

lo s ovim teškim kroničnim bolestima, mijenjanjem stavova i samog bolesnika, ali i okoline koja ga okružuje.

ZAKLJUČAK

Nove spoznaje o patogenezi reumatskih bolesti dovele su do otkrića novih lijekova, što je rezultiralo značajnim napretkom u njihovu liječenju.

LITERATURA

- Petty RE, Cassidy JT. Introduction to the Study of Rheumatic Diseases in Children. U: Cassidy JT, Petty RE. Textbook of Pediatric Rheumatology 4th ed. W. B. Saunders Company. Philadelphia, London, New York, St. Louis, Sidney, Toronto 2001;2-7.
- Rotschild BM, Woods RJ. Symmetrical erosive disease in Archaic Indians: the origin of rheumatoid arthritis in the New World? Arthritis Rheum 1990; 19: 278.
- Barlow T. 51st Annual Meeting of the BMA, Section of Diseases of Children. BMJ 1983; 2: 509.
- Babić-Naglić Đ. Novosti u liječenju reumatskih bolesti. reumatizam 2000; 47(2): 20.
- Laxer RM, Gazarian M. Pharmacology and Drug Therapy. U: Cassidy JT, Petty RE. Textbook of Pediatric Rheumatology. 4th ed. W. B. Saunders Company. Philadelphia, London, New York, St. Louis, Sidney, Toronto 2001; 90-116.
- Vane JR, Botting RM. The mode of action of anti-inflammatory drugs. Postgrad Med J 1990; 66: 52.
- Needleman P, Isakson PC. The discovery and function of COX-2. J Rheumatol 1997; 24 (Suppl 49): 6-8.
- Crofford LJ. COX-1 and COX-2 tissue expression: implications and predictions. J Rheumatol 1997; 24 (Suppl 49): 15-9.
- Cammon GW, Caldwell JR, Holt P, et al. Rofecoxib a specific inhibitor of cyclooxygenase 2, with clinical efficacy comparable with that of diclofenac sodium. Arthr Rheum 2000; 5: 978-87.
- Dennis GJ. Glucocorticoids-systemic and injectable. U: West S. Rheumatology Secrets. 2nd ed. Hanley & Belfus, INC., Philadelphia 2002; 571-8.
- Miller JJ III. Prolonged use of large intravenous steroid pulses in the rheumatic diseases of children. Pediatrics 1980; 65: 989-94.
- Picco P, Gattorno M, Buoncompagni A, et al. 6-methylprednisolone "mini-pulses": a new modality of chronic glucocorticoid treatment in systemic onset juvenile chronic arthritis. Scand J Rheumatol 1996; 25: 24-7.
- Padch S, Passwell JH. Intraarticular corticosteroid injection in the management of children

with chronic arthritis. Arthritis Rheum 1998, 41: 1210-14.

- Smith J, Scuccimari R, Gibbon M, et al. Efficacy of practice-based cohort of children with juvenile arthritis. J Rheumatol 2000; 27 (Suppl 58): 95.
- Grillet B, Dequeker J. Intra-articular steroid injection. A risk-benefit assessment. Drug Safety 1990; 5: 205-11.
- Job-Deslandre C, Menkes CJ. Complications of intra-articular injections of triamcinolone hexacetonide in chronic arthritis in children. Clin Exp Rheumatol 1990; 8: 413-6.
- Hagelberg S, Magnusson B, Jenner G, Andersson. U. Do frequent corticosteroid injections in the knee cause cartilage damage in juvenile chronic arthritis? Long-term follow-up with MRI. J Rheumatol 2000, 27 (Suppl 58): 95.
- Bunch TW, O'Duffy ID. Disease modifying drugs for progressive rheumatoid arthritis. Mayo Clin Proc 1980; 55: 161.
- Giannini E, Brewer E, Kuzmina N, et al. for the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and Cooperative Children's Study Group: Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis: Results of the USA-USSR double-blind, placebo-controlled trial. N Engl J Med 1992; 326: 1043-9.
- Tambić Bukovac L, Malčić I, Prohić A. Naša iskustva s metotreksatom u liječenju juvenilnog idiopatskog artritisa. Reumatizam 2002, 49: 20-4.
- Takken T, Van Der Net J, Helders PJ. Methotrexate for treating juvenile idiopathic arthritis. Cochrane Database Syst Rev 3: CD003129, 2001.
- Murray KJ, Lovell DJ. Advanced therapy for juvenile arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2002; 16(3): 361-78.
- Wallace CA. The use of methotrexate in childhood rheumatic diseases. Arthritis Rheum 1998; 41: 381-91.
- Singsen BH, Goldbach-Mansky R. Methotrexate in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis and other pediatric rheumatic and nonrheumatic disorders. Rheum Dis Clin North America 1997; 23: 811-40.
- Cronstein BN, Naime D, Ostad E. The antiinflammatory mechanism of methotrexate: increased adenosine release at inflamed site diminishes leukocyte accumulation in an in vivo model of inflammation. J Clin Invest 1993; 92: 2675-82.
- Ravelli A, Difuccia G, Molinar M, et al. Plasma levels after oral methotrexate in children with juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1993; 20: 1573-7.
- Dupuis LL, Koren G, Silverman ED, Laxer RM. Influence of food on the bioavailability of oral methotrexate in children. J Rheumatol 1995; 22: 1570-3.
- Wallace CA, Sherry DD. A practical approach to avoidance of methotrexate toxicity. J Rheumatol 1995; 22: 1009-11.

29. Erikson AR, Reddy V, Vogelgesang SA, West SG. Usefulness of American College of Rheumatology recommendations for liver biopsy in methotrexate-treated rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 115-9.
30. Miyachi Y, Yoshioka A, Imamura S, et al. Antioxidant action of anti-malarials. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 244.
31. Salmeron G, Lipsky PE. Immunosuppressive potential of antimalarials. *Am J Med* 1983; 75: 19.
32. A randomized trial of hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis: the HERA Study. *Am J Med* 1995; 98: 156-68.
33. Tsakonas E, Joseph L, Esdaile JM, et al. A long-term study of hydroxychloroquine withdrawal on exacerbations in systemic lupus erythematosus. The Canadian Hydroxychloroquine Study Group. *Lupus* 1998; 7: 80-5.
34. Woo TY, Callan JP, Voorhees JJ, et al. Cutaneous lesions of dermatomyositis are improved by hydroxychloroquine. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10: 592-600.
35. Huang JL, Chen LC. Sulphasalazine in the treatment of children with chronic arthritis. *Clin Rheumatol* 1998; 17: 359-63.
36. Malleson PN, Grondin C, Petty RE, et al. Outcome of gold therapy in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 528.
37. Clements PJ, Furst DE, Wong WK, et al. High-dose versus low-dose d-penicillamine in early diffuse double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1194.
38. Plosker GL, Wagstaff AJ. Leflunomide. *Clin Immunother* 1996; 6: 300-6.
39. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis. *Lancet* 1999; 353: 250-66.
40. Emery P, Breedvel FC, Lemmel EM, et al. A phase III, randomized double-blind study of leflunomide versus methotrexate in rheumatoid arthritis. XIV EULAR Congress, Glasgow 1999.
41. Saulsbury FT. The effect of intravenous immunoglobulin on lymphocyte populations and activation markers in Kawasaki syndrome. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 5121.
42. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immunoglobulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1993-2000.
43. Cannella A, O'Dell J. Cytotoxic immunoregulatory and biologic agents. U: West S. *Rheumatology Secrets* 2nd ed. Hanely & Belfus, INC Philadelphia 2002; 588-97.
44. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 342: 763-9.
45. Garrison L, McDonnell ND: Etanercept: therapeutic use in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999; 58 (Suppl 1): 165-9.
46. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1552-63.
47. Kavanaugh AF. Anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody therapy for rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24: 593-614.

Summary

ADVANCED MANAGEMENT OF RHEUMATIC DISEASES IN CHILDHOOD

L. Tambić Bukovac, A. Prohić

Rheumatic diseases in childhood are not so rare as it was presumed before and they include at least 110 illnesses of musculoskeletal system. In the last ten years there are more and more new facts about the pathogenesis of these diseases, which resulted in numerous changes and advances in their treatment.

Descriptors: RHEUMATIC DISEASES IN CHILDHOOD; TREATMENT